



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office Européen des brevets



⑪ Numéro de publication : 0 648 488 A1

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : 94402055.1

⑭ Date de dépôt : 14.09.94

⑮ Int. Cl.<sup>6</sup> : A61K 31/00, A61K 31/05,  
A61K 31/495, A61K 31/095,  
A61K 31/12, A61K 31/405,  
A61K 35/78, A61K 7/06

⑯ Priorité : 13.10.93 FR 9312178

⑰ Date de publication de la demande :  
19.04.95 Bulletin 95/16

⑲ Etats contractants désignés :  
DE ES FR GB IT

⑳ Demandeur : L'OREAL  
14, Rue Royale  
F-75008 Paris (FR)

㉑ Inventeur : Duranton, Albert  
7 rue Jacques Kablé  
F-75018 Paris (FR)  
Inventeur : De Lacharriere, Olivier  
6, rue Edmond Roger  
F-75015 Paris (FR)

㉒ Mandataire : Tezier Herman, Béatrice  
L'OREAL,  
Département Propriété Industrielle,  
90, rue du Gal Roguet  
F-92583 Clichy Cedex (FR)

㉓ Procédé pour modifier la pousse des poils et/ou des cheveux et compositions utilisables à cet effet

㉔ L'invention concerne un procédé de traitement pour modifier la pousse des poils et/ou des cheveux qui consiste essentiellement à administrer à l'organisme, par voie topique et/ou systémique, des substances choisies parmi les inhibiteurs ou les stimulateurs de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases, ladite administration se faisant de préférence en combinaison avec l'apport (simultané, séparé ou étalé dans le temps) à l'organisme, par voie topique et/ou systémique, d'au moins un substrat, ou un précurseur de substrat, de lipoxygénases et de cyclo-oxygénases. Selon les substances choisies, on peut soit favoriser la pousse et/ou limiter la chute desdits poils et/ou cheveux (utilisation d'inhibiteurs de lipoxygénases et/ou de stimulateurs de cyclo-oxygénases), soit, au contraire, diminuer ou empêcher la pousse de ces derniers (utilisation de stimulateurs de lipoxygénases et/ou d'inhibiteurs de cyclo-oxygénases).

L'invention concerne également diverses compositions utilisables pour la mise en oeuvre du procédé.

EP 0 648 488 A1

La présent invention concerne, dans son aspect le plus général, un procédé de traitement pour modifier la pousse des poils et/ou des cheveux. Plus particulièrement, elle concerne un procédé permettant au choix, et ceci essentiellement selon la nature des produits qui sont utilisés pour sa mise en oeuvre, soit de favoriser la pousse et/ou limiter la chute desdits poils et/ou cheveux, soit, au contraire, de diminuer ou empêcher la pousse de ces derniers.

5 Elle concerne également divers types de compositions destinées notamment à la mise en oeuvre dudit procédé, ainsi que certaines de leurs utilisations spécifiques.

On sait que certains acides gras polyinsaturés, en particulier ceux présentant 20 atomes de carbone, tels que l'acide arachidonique, l'acide dihomo- $\gamma$ -linolénique ou bien encore l'acide éicosapentaénoïque, peuvent être transformés *in vivo*, sous l'action de certaines enzymes spécifiques contenues dans les cellules vivantes, en particulier les cellules épithéliales, en certains autres composés de type éicosanoïdes utiles à l'organisme.

10 Ainsi, il est connu que les enzymes dites cyclo-oxygénases génèrent, à partir des différents acides gras mentionnés ci-dessus, des éicosanoïdes de type prostaglandines et thromboxanes, et que les enzymes dites lipoxygénases sont, quant à elles, responsables de la formation des éicosanoïdes de type leukotriènes et autres acides acycliques hydroxylés à 20 atomes de carbone. Un même acide gras polyinsaturé donné (ou substrat) pourra donner lieu, selon la nature de l'enzyme avec laquelle il aura réagi en premier, à la formation de plusieurs métabolites différents, à savoir par exemple des prostaglandines et des leukotriènes.

15 Les acides gras polyinsaturés notamment en C<sub>20</sub> (matières premières réactives) appelés à être métabolisés sous l'action spécifique des enzymes cyclo-oxygénases et lipoxygénases sont généralement apportés à l'organisme par l'intermédiaire de certains aliments, en particulier de certaines huiles naturelles d'origine animale ou végétale, cet apport pouvant alors se faire soit sous une forme directe (c'est le cas par exemple de l'acide arachidonique, qui est présent tel quel dans les blancs d'oeufs), soit indirectement sous la forme de composés précurseurs (composés que l'on appelle aussi "acides gras essentiels", qui sont eux-mêmes des acides gras insaturés, généralement en C<sub>18</sub>-C<sub>22</sub>, tels que les acides linoléïque,  $\alpha$ -linolénique et  $\beta$ -linolénique) 20 qui seront transformés par le métabolisme humain, selon des mécanismes complexes qu'il n'est pas nécessaire de détailler ici, en substrats convenables (c'est à dire métabolisables) pour cyclo-oxygénases et lipoxygénases.

25 Or, après d'importantes recherches, il a maintenant été trouvé par la Demandante que les transformations enzymatiques ci-dessus exposées, et les différents produits de réaction qui en résultent, ont une influence non négligeable sur les mécanismes de pousse du poil et/ou du cheveu, et qu'en privilégiant (selon des techniques exposées ci-après) l'une ou l'autre des deux voies enzymatiques cyclo-oxygénases ou lipoxygénases au sein des cellules de la peau, on pouvait, de façon tout à fait inattendue et surprenante, modifier de manière substantielle la pousse des poils et/ou des cheveux.

30 Plus précisément encore, il a été trouvé qu'en privilégiant la voie des cyclo-oxygénases on peut alors favoriser la pousse des poils et/ou des cheveux et/ou lutter contre leur chute, et qu'en privilégiant la voie des lipoxygénases, on peut au contraire ralentir et/ou empêcher la pousse de ces derniers.

35 Il a par ailleurs été trouvé que, d'un point de vue pratique, il est possible de privilégier une voie enzymatique donnée de plusieurs manières différentes, comme précisé ci-dessous. Toutes ces variantes reposent sur le même principe de base, à savoir apporter à l'organisme, en particulier aux cellules de la peau, des substances destinées soit à inhiber, soit au contraire à stimuler, l'action des enzymes cyclo-oxygénases ou lipoxygénases, 40 le choix desdites substances se faisant bien entendu en fonction de l'effet technique recherché.

45 Ainsi, si l'on cherche à favoriser la pousse et/ou limiter la chute des poils et/ou des cheveux (ou inversement si l'on cherche à ralentir et/ou empêcher la pousse de ces derniers), et compte tenu du fait qu'il convient dans ce cas, comme indiqué précédemment, de privilégier la voie des cyclo-oxygénases (ou inversement de privilégier la voie des lipoxygénases), on peut alors procéder, au choix, selon l'une au moins des façons suivantes : soit on fait appel à un ou plusieurs inhibiteurs des lipoxygénases (ou inversement des cyclo-oxygénases), soit on fait appel à un ou plusieurs stimulateurs ou agonistes des cyclo-oxygénases (ou inversement des lipoxygénases), soit on fait appel à un ou plusieurs inhibiteurs des lipoxygénases (ou inversement des cyclo-oxygénases) en association avec un ou plusieurs stimulateurs ou agonistes des cyclo-oxygénases (ou inversement des lipoxygénases), soit encore on fait appel à une ou plusieurs substances présentant la propriété d'être à la fois et simultanément des inhibiteurs des lipoxygénases (ou inversement des cyclo-oxygénases) et 50 des stimulateurs ou agonistes des cyclo-oxygénases (ou inversement des lipoxygénases).

55 En résumé, on peut donc privilégier une voie enzymatique donnée par stimulation directe de cette voie et/ou par inhibition de la voie "contraire". Les meilleurs résultats sont généralement obtenus en cumulant les deux effets.

Enfin, il a par ailleurs été trouvé que l'on obtenait des résultats particulièrement remarquables, tant dans un procédé de traitement pour favoriser la pousse des poils et/ou des cheveux que dans celui visant au contraire à limiter cette pousse, lorsque l'utilisation desdits inhibiteurs et stimulateurs ou agonistes des voies enzy-

matiques ci-dessus était en outre couplée avec l'utilisation d'au moins un substrat directement métabolisable par les lipoxygénases et les cyclo-oxygénases et/ou d'au moins un précurseur dudit substrat (effet de synergie).

Toutes ces découvertes sont à la base de la présente invention.

5 Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend désigner :

- par "substrat" convenable pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases, toute substance qui, telle quelle, peut être directement métabolisée *in vivo* à la fois par les enzymes lipoxygénases et les enzymes cyclo-oxygénases,
- par "précurseur" de substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases, toute substance qui peut être métabolisée *in vivo* par l'organisme en un substrat convenable pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases, ainsi que toute substance induisant la formation d'acides gras polyinsaturés dans les tissus vivants, ceci pouvant être objectivé par chromatographie gazeuse ou par toute autre technique standard comme celles décrites par Pelick et al. P23 "Analysis of lipids and lipoproteins" éditions Perkins American Oil Chemist Society, Champaign Illinois U.S.A.,
- par "inhibiteur" de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases, toute substance permettant, *in vivo*, de limiter ou d'inhiber totalement l'activité enzymatique de l'une ou l'autre de ces enzymes,
- par "stimulateur" ou "agoniste" de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases, toute substance permettant, *in vivo*, d'augmenter l'activité enzymatique de l'une ou de l'autre de ces enzymes, le terme "agoniste" devant être entendu par la suite comme inclus dans le terme général de "stimulateur",
- par "voie topique", toute technique d'administration d'un produit par application directe de ce dernier sur une partie superficielle (ou externe) du corps, telle que peau, cheveux et autres,
- par "voie systémique", toute technique d'administration d'un produit par une voie autre que topique, par exemple orale et/ou parentérale.

Ainsi, selon un premier aspect de la présente invention, il est maintenant proposé un procédé de traitement *in vivo* pour modifier la poussée des poils et/ou des cheveux, ledit procédé étant caractérisé par le fait qu'il consiste à administrer à l'organisme, par voie topique et/ou systémique, au moins un inhibiteur ou au moins un stimulateur ou agoniste de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases.

Dans le cas où le procédé de traitement ci-dessus est plus particulièrement destiné à favoriser la poussée et/ou limiter la chute des poils et/ou des cheveux, on met en oeuvre au moins une substance qui peut être un inhibiteur de lipoxygénases et/ou un stimulateur de cyclo-oxygénases.

Dans le cas où ledit procédé est cette fois plus particulièrement destiné à ralentir et/ou empêcher la poussée des poils et/ou des cheveux, on met en oeuvre au moins une substance qui peut être un stimulateur de lipoxygénases et/ou un inhibiteur de cyclo-oxygénases.

Selon un mode particulièrement préféré de mise en oeuvre du procédé de traitement selon l'invention, on administre en outre à l'organisme, à côté desdits inhibiteurs ou stimulateurs, au moins un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases, ou un précurseur dudit substrat. L'apport dudit substrat, ou dudit précurseur, peut alors se faire par voie topique et/ou systémique, et ceci de manière simultanée, séparée, ou encore étalée dans le temps, par rapport à l'étape d'administration des inhibiteurs ou stimulateurs de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases.

Selon un autre aspect de la présente invention, il est également proposé des dispositifs à plusieurs compartiments ou "kits" destinés à la mise en oeuvre du procédé ci-dessus, et en particulier des kits qui sont caractérisés par le fait qu'ils comprennent dans un premier compartiment un ou plusieurs inhibiteurs, ou un ou plusieurs stimulateurs, de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases, et, dans un deuxième compartiment, un ou plusieurs substrats pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases et/ou un ou plusieurs précurseurs desdits substrats, les compositions contenues dans lesdits premier et second compartiments étant ici considérées comme compositions de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps dans un traitement destiné à modifier la poussée des poils et/ou des cheveux.

Selon enfin d'autres aspects de la présente invention, il est également proposé des compositions ou associations, nouvelles en soi, convenant à la mise en oeuvre du procédé selon l'invention pris dans ces diverses variantes.

Mais d'autres caractéristiques, aspects, objets et avantages de l'invention apparaîtront encore plus clairement à la lecture de la description qui va suivre, ainsi que des divers exemples concrets, mais nullement limitatifs, destinés à l'illustrer.

On commencera par détailler, dans leur nature, les différents produits et compositions utilisables dans le cadre de la présente invention (inhibiteur/stimulateur/substrat/précurseur).

Le caractère inhibiteur ou stimulateur (ou agoniste) d'une substance donnée vis à vis des lipoxygénases ou des cyclo-oxygénases peut être classiquement déterminé par l'homme de l'art au moyen notamment de tests biochimiques usuels, généralement basés sur des méthodes d'analyses chromatographiques. Ainsi, ces

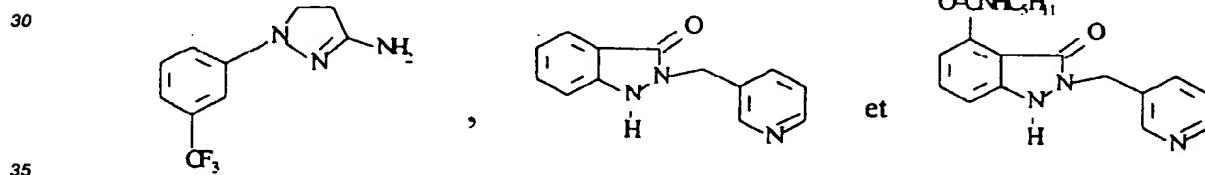
activités peuvent être par exemple explorées avec les techniques suivantes (liste non limitative) ou avec toute autre technique standardisée :

- activités vis à vis des 5, 12 et 15 lipoxygénases : on peut ici citer la méthode consistant à utiliser un matériel biologique (polynucléaires humains, cheveux) incubé en présence d'acide arachidonique C14 ou d'acide linoléique C14; les hydroxyacides formés sont extraits, séparés par chromatographie sur couche mince ou chromatographie HPLC (Vanderhoeck J.Y. et Bailey J.M. dans J. Biol. Chem., 1984, 259, pp 6752-6761; Huang M. et al., dans Cancer Res., 51, pp 813-819, 1991; Baer A.N. et Green F.A. dans J. Lipids Res., 1993, 34, pp 1505-1514; Ziboh V.A. et al. dans J. Invest. Dermatol., 83, pp 248-251, 1984).
- activités vis à vis de la 5 lipoxygénase : on peut ici citer les méthodes spectrophotométriques décrites par Aharony D. et Stein R.L. dans J. Biol. Chem., 1986, 261, pp 11512-11517, et par McMillan R.M. et al. dans Biochim. Biophys. Acta, 1989, 1005, pp 170-176.
- activités vis à vis des cyclo-oxygénases : on peut ici citer la méthode reposant sur l'utilisation d'un matériel biologique (épiderme) incubé en présence d'acide arachidonique C14; les hydroxyacides formés sont extraits, séparés par chromatographie HPLC (Huang M. et al. dans Cancer Res., 51, pp 813-819, 1991) ou identifiés par radioimmunoessais (Lysz T.W. et Needleman P. J., dans Neurochim., 38, pp 1111-1117, 1982). On peut également mentionner le test décrit dans l'article "Nitric Oxide Activates Cyclooxygenase Enzymes, par D. SALVAMENI et al., Proc. Natl. Sci. USA, Vol. 90, pp 7240-7244, August 1993".

Les inhibiteurs de lipoxygénases peuvent être notamment choisis parmi les inhibiteurs redox et non redox, les précurseurs d'inhibiteurs redox, les agents anti-oxydants, les agents chélateurs du fer, les composés imidazolés, les phénothiazines, les dérivés du benzopyrane, ainsi que parmi certains éicosanoïdes.

L'inhibiteur redox peut être choisi parmi les dérivés des butanes catécholiques (US 5 008 294, US 4 708 964 et US 4 880 637), tels que l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA), ou l'un de ses énantiomères tel que le masoprolol.

L'inhibiteur redox peut aussi être choisi parmi la phénidone, le ionapalen, les indazolinones, le naphazotrom, le benzofuranol, l'alkylhydroxylamine, les composés de formules suivantes :



Les inhibiteurs non redox peuvent être choisis parmi les hydroxythiazoles, les méthoxyalkylthiazoles, les benzopyranes et leurs dérivés, le méthoxytétrahydropyrane, les acides boswelliques et leurs dérivés acétylés, les acides quinolinméthoxyphénylacétiques substitués par des radicaux cycloalkyles.

40 L'antioxydant peut être choisi parmi les phénols, le propylgallate, les flavonoïdes et les composés naturels contenant de tels flavonoïdes (Gingko Biloba).

Parmi les flavonoïdes utilisables selon l'invention, on peut citer les dérivés hydroxylés des flavones tels que le flavonol, la dihydroquercétine, la lutéoline, la galangine, l'orobol. On peut également citer les dérivés du chalcone tel que le 4,2',4'-trihydroxychalcone, les orthoaminophénols, les N-hydroxyurées, les benzofuranols, l'ebselean et les agents susceptibles d'accroître l'activité des sélénio-enzymes réductrices.

L'agent chélateur du fer peut être choisi parmi les acides hydroxamiques et leurs dérivés, les N-hydroxyurées, le 2-benzyl-1-naphtol, les catéchols, les hydroxylamines, le carnosol, le naphtol, la sulfasalazine, le zileuton, l'acide 5-hydroxyanthranilique et les acides 4-( $\omega$ -arylalkyl)phénylalcanoïques.

Les composés imidazolés peuvent être choisis parmi le kétocanazole, l'itraconazole.

50 Parmi les éicosanoïdes inhibiteurs de lipoxygénases, on peut citer les acides octa-décatétraénoïque, éicosatétraénoïque, docosapenténoïque, eicosahexaénoïque, docosahexaénoïque, et leurs différents esters, de même que divers autres éicosanoïdes, éventuellement sous forme d'esters, tels que PGE1 (prostaglandine E1), PGA2 (prostaglandine A2), le viprostol, les acides 15monohydroxyéicosatétraénoïque, 15monohydroxyéicosatriénoïque et 15monohydroxyéicosapentaénoïque, les leukotriènes B5, C5 et D5.

55 A titre d'autres composés divers pouvant inhiber les lipoxygénases, on peut également citer les produits interférant avec les flux calciques, en particulier les phénothiazines et les diphenylbutylamines, le vérapamil, le fuscosite, le curcumin, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'acide 5,8,11,14-éicosatétrayénoïque (ETYA), l'hydroxyphénylrétilnamide, le ionapalène, l'esculin, le diéthylcarbamazine, la phénantroline, la baica-

léine, le proxicromil, les thioéthers et en particulier le sulfure de dialyle et le sulfure de di-(1 propényle).

Les stimulateurs de lipoxygénases, quant à eux, peuvent être notamment choisis parmi les cytokines telles que le facteur de croissance des fibroblastes (FGF $\beta$ ), le facteur de croissance transformant (TGF $\beta$ ) et le facteur de croissance épidermique (EGF).

5 Les inhibiteurs de cyclo-oxygénases peuvent être notamment choisis parmi les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que les dérivés arylcarboxyliques, les dérivés pyrazolés, les dérivés de l'oxicam, les dérivés de l'acide nicotinique.

10 Les stimulateurs ou agonistes de cyclo-oxygénases peuvent être choisis notamment parmi les métabolites de l'acide arachidonique, le monoxyde d'azote et les composés donneurs de monoxyde d'azote, le stanozolol, les composés donneurs de glutathion, les neuropeptides et en particulier le peptide intestinal vasoactif (V.I.P.), les ionophores calciques, les anthocyanosides, les bioflavonoïdes, la FGA, les facteurs activateurs de plaquettes (PAF).

15 Enfin, parmi les substances pouvant être utilisées à la fois comme inhibiteur des lipoxygénases et stimulateur des cyclo-oxygénases, on peut plus particulièrement citer la 6-chloro-2,3-dihydroxy-1,4-naphtoquinone (CNDQ).

Concernant maintenant les substrats convenables pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases, on peut citer les acides gras polyinsaturés, en particulier ceux contenant 20 atomes de carbone, tels que l'acide arachidonique, l'acide dihomogamma-linolénique ou bien encore l'acide éicosapentaénoïque.

20 A titre de précurseurs de tels substrats, on peut plus particulièrement citer les acides gras polyinsaturés dits essentiels, tels que les acides linoléique, a-linolénique et g-linolénique, ainsi que les phospholipides de la membrane cellulaire tels que la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine, la phosphatidylcholine, le phosphatidylinositol, et le diphosphatidylglycérol.

25 Les substrats, ou précurseurs de substrats, ci-dessus, peuvent être obtenus notamment à partir de certains composés naturels, en particulier de certains aliments, d'origine animale, végétale ou microbienne (extraits d'huiles végétales telles que l'huile de Oénothéra biennis, l'huile de bourrache, l'huile de pépin de cassis, l'huile d'onagre, extraits d'huiles de poissons, extraits d'huiles de tissus d'insectes).

30 Selon l'invention, il est bien entendu possible d'utiliser directement de tels composés naturels qui contiennent les substrats et/ou les précurseurs de substrats désirés.

Il est également possible d'utiliser des produits obtenus par synthèse industrielle.

35 On notera enfin d'une manière générale que, dans le cadre de la présente invention, il est bien évidemment tout à fait possible d'utiliser des mélanges d'inhibiteurs, des mélanges de stimulateurs, des mélanges de substrats, des mélanges de précurseurs, ainsi que des mélanges de ces mélanges, pour autant bien entendu que ces mélanges de mélanges restent compatibles avec l'effet recherché.

On revient maintenant plus particulièrement à l'exposé du procédé selon l'invention.

40 Comme indiqué précédemment, ce procédé consiste essentiellement à administrer à l'organisme, par voie topique et/ou systémique, au moins un inhibiteur ou au moins un stimulateur de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases, ladite administration se faisant de préférence en combinaison (simultanée, séparée ou étalement dans le temps) avec au moins un substrat, ou un précurseur de substrat, tels qu'ils ont été définis ci-avant.

45 De manière préférentielle, les inhibiteurs et les stimulateurs d'enzymes sont administrés par voie topique.

40 Les substrats et/ou leurs précurseurs peuvent être, quant à eux, administrés soit par voie systémique, et dans ce cas de préférence par voie orale, soit plus préférentiellement encore par voie topique.

50 Selon un mode particulièrement préféré de mise en œuvre du procédé selon l'invention, on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu des compositions à usage topique contenant conjointement les inhibiteurs et/ou les stimulateurs d'enzymes d'une part et les substrats et/ou leurs précurseurs d'autre part.

55 D'une manière générale, on notera que tous les produits ci-dessus peuvent être classiquement conditionnés sous une forme convenant au mode d'administration ou d'application retenus pour ces derniers (lotions, shampooings, comprimés, sirops et autres).

Les compositions ou les "kits" rentrant dans le cadre de la présente invention sont plus particulièrement les suivants :

- 50 - les compositions (A) comprenant au moins un inhibiteur de lipoxygénases et au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases,
- les compositions (B) comprenant au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases et au moins un stimulateur de lipoxygénases,
- les compositions (C) comprant au moins un inhibiteur de lipoxygénases et/ou au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases, en association avec au moins un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases et/ou un précurseur d'un tel substrat,
- les compositions (D) comprenant au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases et/ou au moins un stimulateur de lipoxygénases, en association avec au moins un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases,

- les "kits" (E) comprenant dans un premier compartiment au moins un inhibiteur de lipoxygénases et, dans un deuxième compartiment, au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases,
- les "kits" (F) comprenant dans un premier compartiment au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases et, dans un deuxième compartiment, au moins un stimulateur de lipoxygénases,
- les "kits" (G) comprenant dans un premier compartiment au moins un inhibiteur de lipoxygénases et/ou au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases ou inversement au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases et/ou au moins un stimulateur de lipoxygénases, et dans un deuxième compartiment au moins un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases et/ou au moins un précurseur d'un tel substrat.

10 Comme indiqué précédemment, chacune des compositions (A), (B), (C) et (D), ainsi que chacun des composants rentrant dans les compartiments des kits (E), (F) et (G), sont classiquement conditionnés sous une forme convenant aux différents modes d'administration ou d'application envisagés pour ces derniers (lotions, shampoings, comprimés, sirops et autres). Ainsi, les compositions (A)-(D) et les kits (E)-(F) sont de préférence conditionnés sous une forme convenant à une application topique, et dans le cadre des kits (G),  
15 les composants du premier compartiment sont de préférence conditionnés sous une forme adaptée à une application topique, alors que les composants du deuxième compartiment sont conditionnés sous une forme adaptée à une administration par voie orale.

D'une manière générale, selon la présente invention, il est en fait possible de concevoir des kits de présentation contenant autant de compartiments séparés que de substances (inhibiteurs, stimulateurs, substrats, précurseurs de substrats) que l'on désire ou qu'il convient de mettre en oeuvre.

Les compositions selon l'invention, ou les kits selon l'invention, ou la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, peuvent également faire appel à divers additifs classiques et usuels, en particulier cosmétiques dans le cas d'applications topiques (produits capillaires notamment), choisis par exemple parmi des filtres UV, des agents épaississants, des agents de pénétration tel que l'urée, des solvants organiques tels que l'éthanol, l'isopropanol, les alkyléneglycols, des agents tensio-actifs choisis parmi les tensio-actifs non-ioniques tels que les alkylpolyglycosides, les tensio-actifs cationiques, les tensio-actifs anioniques et les tensio-actifs amphophiles, des colorants, des agents anti-pelliculaires, des parfums et des conservateurs.

Il est également possible d'intégrer dans les compositions selon l'invention des produits déjà connus en soi comme présentant une activité dans le domaine de la pousse des poils et/ou des cheveux, comme par exemple le 2,4-diamino-6-pipéridinopyrimidine-3-oxyde notamment commercialisé sous le nom de marque "Minoxidil" par la Société UPJOHN.

35 Pour obtenir des effets notables, la fréquence d'administration ou d'application des compositions selon l'invention, tant avec que sans substrat ou précurseur de substrat, est de l'ordre de une à deux fois par jour. A cet égard, on a noté que les quantités suffisantes en agents inhibiteurs et/ou stimulateurs à mettre en oeuvre dans le cadre de l'invention peuvent, généralement, rester très faibles.

La présente invention trouve des applications particulièrement utiles dans le domaine des traitements des diverses pathologies affectant la peau et/ou le cuir chevelu, en particulier l'hirsutisme et les alopécies, notamment les alopécies iatrogènes.

Des exemples concrets illustrant l'invention vont maintenant être donnés.

### Exemple 1: L'option non rincée

45	NDGA	0,1	g
	Acide linoléique	0,1	g
	Propylène glycol	22,8	g
50	Ethanol 95°	55,1	g
	Eau purifiée	qsp	100

Exemple 2: Lotion non rincée

5

10

NDGA	2 g
Acide linoléique	5 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

15

20

NDGA	5 g
Acide linoléique	5 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

25

Exemple 4: Lotion rincée

30

NDGA	8 g
Acide linoléique	15 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol absolu	qsp 100 g

35

Exemple 5: Shampooing

40

NDGA	1 g
Acide linoléique	1 g
Tensio-actif APG 300	15 g MA (= 30 g)
Eau purifiée	qsp 100 g

45

Exemple 6: Lotion non rincée

50

Gingko Biloba (1)	5 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

55

(1) : extrait naturel riche en flavonoïdes

Exemple 7: Lotion non rincée

5

Kétokonazole	0,5 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

10

Exemple 8: Lotion non rincée

15

Sulfure de diallyle	11,4 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

20

Exemple 9: Lotion non rincée

25

Gingko Biloba	5 g
Acide linoléique	5 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

30

Exemple 10: Lotion non rincée

35

Kétokonazole	0,5 g
Acide linoléique	5 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

40

Exemple 11: Lotion non rincée

50

Sulfure de diallyle	11,4 g
Acide linoléique	5 g
Propylène glycol	22,8 g
Ethanol 95°	55,1 g
Eau purifiée	qsp 100 g

55

Exemple 12: Lotion non rincée

5	Gingko Biloba	5 g
	Huile de bourrache (2)	10 g
	Propylène glycol	22,8 g
10		
	Ethanol 95°	55,1 g
	Eau purifiée	qsp 100 g

15 (2) : extrait naturel contenant des acides gras polyinsaturés 18:2n-6  
et 18:3n-6

Exemple 13: Lotion non rincée

20	CDNQ	2 g
	Acide linoléique	5 g
25	Propylène glycol	22,8 g
	Ethanol 95°	55,1 g
	Eau purifiée	qsp 100 g

Exemple 14: Lotion non rincée

35	CDNQ	2 g
	Huile de bourrache	10 g
	Propylène glycol	22,8 g
40	Ethanol 95°	55,1 g
	Eau purifiée	qsp 100 g

Exemple 15: Lotion non rincée

45	Indométacine	0,25g
	Propylène glycol	22,8 g
	Ethanol 95°	55,1 g
50	Eau purifiée	qsp 100 g

**Exemple 16: Lotion n° n rincée**

5	Indométabine	0,25g
	Acide docosahexaénoïque	2 g
	Propylène glycol	22,8 g
	Ethanol 95°	55,1 g
10	Eau purifiée	qsp 100 g

Toutes les compositions 1 à 14 ci-dessus ont donné de bons résultats dans la pousse des poils et des cheveux, en particulier celles contenant un substrat ou un précurseur de substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases. Les exemples 15 et 16 ont, quant à eux, donné de bons résultats dans le ralentissement de la pousse des poils et des cheveux.

**Revendications**

20 1- Procédé de traitement pour modifier la pousse des poils et/ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer à l'organisme, par voie topique et/ou systémique, au moins un inhibiteur ou au moins un stimulateur de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases.

25 2- Procédé selon la revendication 1 pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des poils et/ou des cheveux, caractérisé en ce que l'on utilise au moins un inhibiteur de lipoxygénases et/ou au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases.

30 3- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au moins un inhibiteur de lipoxygénases et au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases.

4- Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'on utilise au moins une substance qui est à la fois un inhibiteur de lipoxygénases et un stimulateur de cyclo-oxygénases.

35 5- Procédé selon la revendication 1 pour ralentir et/ou empêcher la pousse des poils et/ou des cheveux, caractérisé en ce que l'on utilise au moins un stimulateur de lipoxygénases et/ou au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases.

6- Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise au moins un stimulateur de lipoxygénases et au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases.

40 7- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on utilise au moins une substance qui est à la fois un stimulateur de lipoxygénases et un inhibiteur de cyclo-oxygénases.

8- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les inhibiteurs et les stimulateurs de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases sont administrés par voie topique.

45 9- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on apporte en outre à l'organisme, par voie topique et/ou systémique, au moins un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases et/ou au moins un précurseur de substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases.

10- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit apport de substrat ou de précurseur de substrat se fait de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps, par rapport à l'étape d'administration des inhibiteurs ou des stimulateurs de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases.

50 11- Procédé selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisé en ce que ledit apport se fait par voie orale et/ou topique.

12- Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que ledit apport se fait par voie topique.

55 13- Procédé selon la revendications 12, caractérisé en ce qu'il consiste à utiliser une composition à usage topique contenant à la fois les inhibiteurs ou stimulateurs de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases d'une part et les substrats ou précurseurs de substrats pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases d'autre part.

14- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on utilise des inhibiteurs de lipoxygénases qui sont choisis parmi les inhibiteurs redox et non redox, les précurseurs d'inhibiteurs redox, les agents anti-oxydants, les agents chélateurs du fer, les composés imidazolés, les phénothiazines, les dérivés du benzopyrane, les éicosanoïdes inhibiteurs, les produits interférant avec les flux calciques et en particulier les phénothiazines et les diphenylbutylamines, le vérapamil, le fuscoside, le curcumin, l'acide chlorogénique, l'acide cafféique, l'acide 5,8,11,14-éicosatétranoïque (ETYA), l'hydroxyphénylrétilamide, le ionapalène, l'esculin, le diéthylcarbamazine, la phénantroline, la baicaléine, le proxicromil, les thioéthers et

en particulier le sulfure de diallyle et le sulfure de di-(1 propényl).

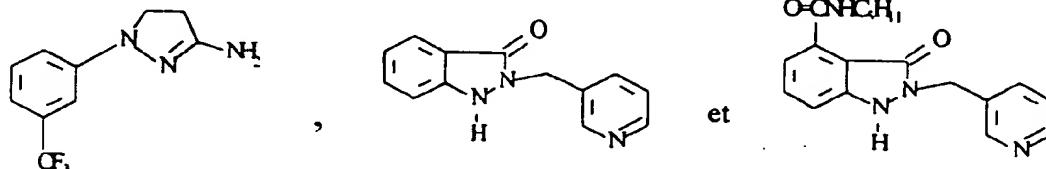
15- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les inhibiteurs redox sont choisis parmi les dérivés des butanes catécholiques.

16- Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les dérivés des butanes catécholiques sont choisis parmi l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA), le masoprolol.

17- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les inhibiteurs redox sont choisis parmi la phénidone, le lanopalen, les indazolinones, le naphazatrom, le benzofuranol, l'alkylhydroxylamine, les composés de formules suivantes:

10

15



et

30

18- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les inhibiteurs non redox sont choisis parmi les hydroxythiazoles, les méthoxyalkylthiazoles, les benzopyranes et leurs dérivés, le méthoxytétrahydronaphthalène, les acides boswelliques et leurs dérivés acétylés, les acides quinolinméthoxyphénylacétiques substitués par des radicaux cycloalkyles.

19- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les agents anti-oxydants sont choisis parmi les phénols, le propylgallate, les flavonoïdes et/ou les composés naturels contenant de tels flavonoïdes, en particulier les dérivés hydroxylés des flavones tels que le flavonol, la dihydroquercétine, la lutéoline, la galangine, l'orobol, les dérivés du chalcone tel que le 4,2',4'-trihydroxychalcone, les orthoaminophénols, les N-hydroxyurées, les benzofuranols, l'ebselen et les agents susceptibles d'accroître l'activité des sélénio-enzymes réductrices.

20- Procédé selon la revendication 14, caractérisé les agents chélateurs du fer sont choisis parmi les acides hydroxamiques et leurs dérivés, les N-hydroxyurées, le 2-benzyl-1-naphtol, les catéchols, les hydroxylamines, le carnosol, le naphtol, la sulfasalazine, le zileuton, l'acide 5-hydroxyanthranilique et les acides 4-( $\omega$ -arylalkyl)phénylalcanoïques.

21- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les composés imidazolés sont choisis parmi le kétoconazole, l'itraconazole.

22- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les éicosanoïdes inhibiteurs sont choisis parmi les acides octa-décatétraénoïque, éicosatétraénoïque, docosapenténoïque, eicosahexaénoïque, docosahexaénoïque, et leurs différents esters, de même que divers autres éicosanoïdes, éventuellement sous forme d'esters, tels que PGE1 (prostaglandine E1), PGA2 (prostaglandine A2), le viprostol, les acides 15monohydroxyéicosatétraénoïque, 15monohydroxyéicosatriénoïque et 15monohydroxyéicosapentaénoïque, les leukotriènes B5, C5 et D5.

23- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on utilise des inhibiteurs de cyclo-oxygénases qui sont choisis parmi les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.

24- Procédé selon la revendication 23, caractérisé en ce que les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens sont choisis parmi les dérivés arylcarboxyliques, les dérivés pyrazolés, les dérivés de l'oxicam, les dérivés de l'acide nicotinique.

25- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on utilise des stimulateurs ou agonistes de cyclo-oxygénases qui sont choisis parmi les métabolites de l'acide arachidonique, le monoxyde d'azote et les composés donneurs de monoxyde d'azote, le stanozolol, les composés donneurs de glutathion, les neuropeptides et en particulier le V.I.P., les ionophores calciques, les anthocyanosides, les bioflavonoïdes, la FGA, les facteurs activateurs de plaquettes (PAF).

26- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on utilise des stimulateurs de lipoxygénases qui sont choisis parmi les cytokines telles que le FGF $\beta$ , le TGF $\beta$  et le facteur de croissance épidermique (EGF).

27- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on utilise à titre de substance agissant à la fois comme inhibiteur des lipoxygénases et stimulateur des cyclo-oxygénases, la 6-chloro-2,3-dihydroxy-1,4-naphtoquinone (CNDQ).

28- Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 27, caractérisé en ce que l'on utilise des substrats pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases qui sont choisis parmi les acides gras polyinsaturés, en particulier ceux contenant 20 atomes de carbone.

29- Procédé selon la revendication 28, caractérisé en ce que lesdits acides gras polyinsaturés sont choisis, seuls ou en mélanges, parmi l'acide arachidonique, l'acide dihomo- $\gamma$ -linolénique et l'acide éicosapentaénoïque.

30- Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 29, caractérisé en ce que l'on utilise des précurseurs de substrats pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases qui sont choisis parmi les acides gras essentiels et les phospholipides de la membrane cellulaire.

5 31- Procédé selon la revendication 30, caractérisé en ce que lesdits acides gras essentiels sont choisis, seuls ou en mélanges, parmi les acides linoléïque,  $\alpha$ -linolénique et  $\beta$ -linolénique.

10 32- Procédé selon la revendication 30, caractérisé en ce que lesdits phospholipides sont choisis, seuls ou en mélanges, parmi la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine, la phosphatidylcholine, le phosphatidylinositol et le diphosphatidylglycérol.

15 33- Compositions, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un inhibiteur de lipoxygénases associé à au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases ou inversement au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénase associé à au moins un stimulateur de lipoxygénases.

15 34- Compositions, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases et/ou un précurseur d'un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases, en association avec au moins un inhibiteur de lipoxygénases et/ou au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases ou inversement au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases et/ou au moins un stimulateur de lipoxygénases.

20 35- Compositions selon l'une des revendications 33 ou 34, caractérisées en ce qu'elles sont conditionnées sous une forme convenant à une application topique.

20 36- Compositions selon l'une quelconque des revendications 33 à 35, caractérisées en ce que les inhibiteurs, les stimulateurs, les substrats et les précurseurs de substrats des enzymes lipoxygénases et cyclo-oxygénases sont tels que définis aux revendications 14 à 32.

25 37- Dispositifs à plusieurs compartiments ou "kits", caractérisés en ce qu'ils comprennent dans un premier compartiment au moins un inhibiteur de lipoxygénases, ou inversement au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases, et, dans un deuxième compartiment, au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases, ou inversement au moins stimulateur de lipoxygénases.

30 38- "Kits" selon la revendication 37, caractérisés en ce que les composés rentrant dans lesdits premier et deuxième compartiments sont conditionnés sous une forme convenant à une application topique.

30 39- Dispositifs à plusieurs compartiments ou "kits", caractérisés en ce qu'ils comprennent dans un premier compartiment au moins un inhibiteur de lipoxygénases et/ou au moins un stimulateur de cyclo-oxygénases ou inversement au moins un inhibiteur de cyclo-oxygénases et/ou au moins un stimulateur de lipoxygénases, et dans un deuxième compartiment au moins un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases et/ou un précurseur d'un substrat pour lipoxygénases et cyclo-oxygénases.

35 40- "Kits" selon la revendication 39, caractérisés en ce que les composés rentrant dans ledit premier compartiment sont conditionnés sous une forme convenant à une application topique, et les composés rentrant dans ledit deuxième compartiment sont conditionnés sous une forme convenant à une administration par voie orale ou une application par voie topique.

40 41- "Kits" selon l'une des revendications 39 ou 40, caractérisés en ce que les inhibiteurs, les stimulateurs, les substrats et les précurseurs de substrats des enzymes lipoxygénases et cyclo-oxygénases sont tels que définis aux revendications 14 à 32.

40 42- Utilisation d'un inhibiteur ou d'un stimulateur de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases, comme agent pour modifier la pousse des poils et/ou des cheveux.

45 43- Utilisation selon la revendication 42 d'un inhibiteur de lipoxygénases et/ou d'un stimulateur de cyclo-oxygénases, comme agent(s) pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des poils et/ou des cheveux.

45 44- Utilisation selon la revendication 42 d'un stimulateur de lipoxygénases et/ou d'un inhibiteur de cyclo-oxygénases, comme agent(s) pour ralentir et/ou empêcher la pousse des poils et/ou des cheveux.

45 45- Utilisation selon l'une des revendications 42 à 44, caractérisée en ce que lesdits inhibiteurs ou stimulateurs de lipoxygénases ou de cyclo-oxygénases sont mis en oeuvre au moyen de compositions ou de "kits" tels que définis à l'une quelconque des revendications 33 à 41.



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 94 40 2055

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	CONTEMP. REV. OBSTET. GYNAECOL., vol.4, no.2, 1992 pages 90 - 101 Z.M. VAN DER SPUY 'Management of hyperandrogenism.' * page 95 *	1, 5, 14, 21, 42, 44	A61K31/00 A61K31/05 A61K31/495 A61K31/095 A61K31/12 A61K31/405 A61K35/78 A61K7/06
X	FR-A-2 380 775 (SEDERMA SARL) 15 Septembre 1978 ---	1, 9, 28, 31	
P, X	J. PHARM. SOC. JPN, vol.113, no.10, 1993 pages 718 - 724 N. KOBAYASHI ET AL. 'Effect of leaves of Ginko biloba on hair regrowth in C3H strain mice.' * abregé *	1, 5, 14, 19, 42, 43	
A	J. LIPID RES., vol.34, no.9, 1993 pages 1505 - 1514 A.N. BAER ET AL. 'Fatty acid oxygenase activity of human hair roots.'	---	DOMAINE TECHNIQUE RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	19 Octobre 1994	Klaver, T	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un au e document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**